

ANNÉE 1972

N° d'ordre : 54.

**LA CONTRIBUTION
À L'ÉTUDE DE LA NÉCROSE
ÉPIDERMIQUE TOXIQUE
(Syndrome de LYELL)**

A propos de 7 cas personnels

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine de Grenoble
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Université)

par

Gérard KABOTO

né le 3 Juin 1944

à MIKALAYI (Zaïre)

soutenue publiquement le 18 Décembre 1972

devant

M. le Professeur P. DUGOIS Président du Jury

M. le Professeur A. BEAUDOING

M. le Docteur P. AMBLARD.....



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533909_0030

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Domaine de la Merci - 38700 LA TRONCHE

ANNÉE 1972

N° d'ordre :

**LA CONTRIBUTION
A L'ÉTUDE DE LA NÉCROSE
ÉPIDERMIQUE TOXIQUE
(Syndrome de LYELL)**

A propos de 7 cas personnels

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine de Grenoble
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Université)

par

Gérard KABOTO

né le 3 Juin 1944

à MIKALAYI (Zaïre)

soutenue publiquement le 18 Décembre 1972

devant

M. le Professeur P. DUGOIS Président du Jury

M. le Professeur A. BEAUDOING

M. le Docteur P. AMBLARD

PROFESSEURS TITULAIRES

MM. ARNAUD	Georges	Clinique des maladies infectieuses (Pav. D)
BARRIE	Joseph	Clinique chirurgicale (Canel A)
BONNET	Jean-Louis	Clinique ophtalmologique
BONNET-EYMARD	Joseph	Pathologie médicale (Pav. A)
BOUCHERLE	André	Chimie et Toxicologie
CABANAC	Jean	Pathologie chirurgicale (Hôpital Sud ECHIROLLES)
CABANEL	Guy	Clinique Rhumatologique et hydrologique (Pavillon CHISSE A)
CALAS	François	Anatomie
CARRAZ	Gilbert	Biologie animale et pharmacodynamie.
CAU	Gabriel	Médecine Légale et Toxicologie (Pav. Escoffier)
CHARACHON	Robert	Clinique O.R.L.
CHATEAU	Robert	Thérapeutique (Pav. Neuro-Psychiatrie)
COEUR	André	Pharmacie chimique et chimie analytique
CONTAMIN	Robert	Clinique gynécologique (Pav. Paul Gérin)
COUDERC	Pierre	Anatomie Pathologique
Mme DEBELMAS	Anne-Marie	Matière médicale
DUGOIS	Pierre	Clinique de dermatologie et syphiligraphie (Moidieu dermato)
FAU	René	Clinique neuro-psychiatrique (Pav. Neuro-Psy- chiatry)
LACHARME	Jean	Biologie végétale
LATURAZE	Jean	Biochimie pharmaceutique
LEDRU	Jean	Clinique médicale B (Pav. Calmette Guérin)
MALINAS	Yves	Clinique obstétricale (Pav. Maternité)
MARTIN NOEL	Pierre	Séméiologie médicale (Pav. CHISSE B)
MAZARE	Yves	Clinique médicale A (Pav. Dominique Villars)
MOURIQUAND	Claude	Histologie
RINALDI	Renaud	Physique
ROGET	Jean	Clinique de pédiatrie et de puériculture (Pav. Enfants malades I)
SEIGNEURIN	Raymond	Microbiologie et hygiène
TANCHE	Maurice	Physiologie
Mme VERAÏN	Alice	Pharmacie galénique
VIGNAIS	Pierre	Biochimie médicale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BEZES	Henri	Chirurgie générale (Hôpital Sud ECHIROLLES)
GEINDRE	Michel	Radio-diagnostic
LATREILLE	René	Chirurgie générale (Pav. Urgence)
VERAIN	André	Physique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BEAUDOING	André	Pédiatrie (Enfants E)
GAVEND	Michel	Pharmacologie
MULLER	Jean Michel	Thérapeuthique (Pav. Réanimation)
REVOL	Michel	Urologie - 10, Rue Villars GRENOBLE (38)
REYMOND	Jean-Charles	Chirurgie générale - 1, Rue de la liberté GRENOBLE (38)
DE ROUGEMONT	Jacques	Neuro-chirurgie (Pav. Brenier)
SARRAZIN	Roger	Anatomie
SIROT	Louis	Chirurgie générale (Pav. Brenier)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mle AGNIUS DELORD	Claudine	Physique (Pharmacie)
Mle ALARY	Josette	Chimie analytique
MM. AMBLARD	Pierre	Dermatologie
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie
BOUCHET	Yves	Anatomie
BUTEL	Jean	Orthopédie (Hôpital Sud ECHIROLLES)
CHAMBAZ	Edmond	Biochimie médicale (Hormonologie)
CHAMPETIER	Jean	Anatomie et organogénèse (Pav. Canel A)
COLOMB	Maurice	Biochimie médicale
COULOMB	Max	Radiologie (Radio-diagnostic)
CROUZET	Guy	Radiologie (Radio-diagnostic)
Mme ETERRADOSSI	Jacqueline	Physiologie
FAURE	Jacques	Médecine légale (Pav. Escoffier)
GROULADE	Joseph	Biochimie médicale (Labo chimie)
HOLLARD	Daniel	Hématologie (Pav. Moidieu) (B)
HUGONOT	Robert	Hygiène (Pavillon C)
JALBERT	Pierre	Histologie
LUU DUC	Cuong	Chimie Organique
MAGNIN	Robert	Hygiène et Médecine Préventive
MICOUD	Max	Maladies infectieuses (Pav. D. Villars)
PARAMELLE	Bernard	Pneumologie (Pavillon D)
PERRET	Jean	Neurologie (Pav. Neuro-psychiatrie)
PERRIN	Louis	Pathologie expérimentale
PHELIP	Xavier	Rhumatologie (Chissé A)
RACHAIL	Michel	Médecine interne (Pav. Calmette Guérin)
RACINET	Claude	Gynécologie obstétrique (Maternité)
STIEGLITZ	Paul	Anesthésiologie
STOEBNER	Pierre	Anatomie pathologique
VOOG	Robert	Médecine interne (Pav. Moidieu A)
VROUSOS	Constantin	Radiologie (Radio-Thérapie)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. YACOUN	Mahmoud	Médecine légale
-----------	---------	-----------------

CHARGES DE FONCTIONS DE MAITRES DE CONFERENCES

Mme	BERIEL	Hélène	Biologie animale
Mme	RENAUDET	Jacqueline	Microbiologie
M.	BOUCHARLAT	Jacques	Psychiatrie adultes.

A MON PERE ET A MA MERE,

*En récompense aux efforts qu'ils ont consentis
pour moi. Toute mon affection et ma profonde re-
connaissance.*

A MON EPOUSE ET A MES ENFANTS, MELANIE ET JUDITH,

A MES FRERES ET SOEURS,

A MA BELLE FAMILLE,

*Pour le soutien moral et matériel qu'elle m'a
apporté.*

AU DOCTEUR TSHIBASSU-MUBIAY ET A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE, MONSIEUR LE PROFESSEUR DUGOIS,

*qui nous a fait l'honneur de présider cette thèse
en acceptant de nous juger.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expression renou-
vée de notre profonde reconnaissance.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AMBLARD,

*C'est lui qui a eu l'idée de ce travail.
Il nous a guidé tant dans sa réalisa-
tion que dans la rédaction de notre
thèse. Nous espérons nous être montré
digne de sa confiance et le prions de
croire à notre gratitude et à notre at-
tachement.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEAUDOING,

*Nous sommes heureux de l'avoir parmi
nos juges. Nous lui exprimons toute
notre reconnaissance et l'assurons de
notre profond respect.*

A TOUS NOS MAITRES DU COLLEGE ST JOSEPH ET DE L'ATHENEE DE KALINA A
KINSHASA,

A NOS MAITRES DE STAGE INTERNE A EVIAN-LES-BAINS, LES DOCTEURS RIEDWEG ET
VIALLE, A MADAME LE DOCTEUR RIEDWEG,

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DE MEDECINE D'ANGERS ET DE GRENOBLE,

A TOUT LE PERSONNEL DU CENTRE DE PSYCHOTHERAPIE DE L'HOPITAL DE
ST VALLIER-SUR-RHONE (DROME).

P L A N G E N E R A L

INTRODUCTION

HISTORIQUE

OBSERVATIONS PERSONNELLES

DISCUSSION

- 1- Signes cliniques
- 2- Signes biologiques
- 3- Histologie
- 4- Diagnostic différentiel et nosologie
- 5- Etiopathogénie
- 6- Traitement

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

Affection relativement rare, le syndrome de LYELL réalise une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse nécrosante aiguë. A l'occasion de 7 observations personnelles, il nous a paru intéressant :

1- de préciser ses principaux caractères :

- cliniques ;
- histologiques ;
- évolutifs.

2- de déterminer son origine :

- iatrogène chez l'adulte ;
- mais parfois infectieuse chez l'enfant.

3- de situer le mieux possible les limites nosologiques du syndrome dans le vaste groupe des dermatoses bulleuses (161).

-:-:-:-

.../...

H I S T O R I Q U E

En 1956, Alan LYELL d'ABERDEEN (Ecosse) décrivait à propos de 4 cas, un syndrome en apparence nouveau, mais grave. Ce syndrome survenait, selon lui, à la suite de traitements médicamenteux. Tous les malades qu'il avait vus se présentaient sous le même aspect : celui de "grand brûlé". Bien qu'il s'agisse d'une dermatose bulleuse, elle était particulière par son évolution suraiguë provoquant, par nécrose, un large décollement de l'épiderme en différents points du corps avec un état général très altéré.

Ainsi donc, pour LYELL, cette nécrose épidermique qui entraîne le tableau sévère, de pronostic souvent fatal, d'une brûlure, différenciait ce syndrome des autres érythèmes toxiques et bulleux et se devait d'être individualisé sous un terme propre. Il proposa alors de l'intituler "toxic epidermal necrolysis".

Pourtant cette maladie n'était pas nouvelle. D'autres auteurs avant lui l'avaient décrite, mais sous des noms différents. Il est à remarquer cependant que les descriptions se rejoignent :

. 1939, DEBRE R., LAMY M. et LAMOTTE M.

"ERYTHRODERMIE BULLEUSE AVEC EPIDERMOLYSE"

Nous avons observé, chez un enfant de 12 ans, une maladie d'un type très spécial, essentiellement caractérisé par des manifestations cutanéomuqueuses diffuses, constituées par de volumineuses bulles à contenu citrin, stérile. Pas de notion d'infection dans les jours précédents, pas de souvenir d'intoxication accidentelle.

Notre attention a été attirée particulièrement sur l'énorme épidermolyse : de grands lambeaux se sont détachés jusqu'à décaper

.../...

une partie considérable du revêtement cutané.

.1948, RUSKIN D. B.

"DERMATITE BULLEUSE SURAIGÜE"

Une jeune fille de 10 ans reçoit des sulfamides pour une pharyngite aiguë. Elle présente une éruption qui disparaît avec l'arrêt du traitement.

A la suite de plusieurs crises de grand mal, elle est mise à la MESANTOÏNE. Douze jours plus tard apparaît une deuxième éruption qui atteint des proportions encore inconnues.

La face est oedématisée, sur l'éruption maculo-papuleuse se forment des bulles, et malgré l'arrêt du traitement, elles s'étendent, crèvent au point que de larges surfaces cutanées ressemblent à une brûlure étendue du second degré.

. 1953, DEGOS R., GARNIER G., MALLARME et OSSIPOWSKI

"LEUCEMIE LYMPHOMONOCYTAIRE SURAIGÜE, FORME BULLEUSE ET CLIVAGE
EPIDERMIQUE GENERALISE"

C'est l'histoire d'une femme de 44 ans dont l'état général traîne depuis 5 jours. Elle a de la fièvre, à 39 °, et présente des lésions urticariennes prurigineuses.

Au bout de 2 jours apparaissent de grandes macules brunes sur lesquelles se forment des bulles. Certaines se rompent et découvrent un derme rouge foncé ou rosé.

24 heures plus tard, la malade meurt dans le coma avec une température à 40°, ressemblant à une grande brûlée.

. 1956, la même année que LYELL, mais avant lui, LANG R. et WALKER J. publient une "ERUPTION BULLEUSE INHABITUELLE" chez un Africain

de 28 ans qui avait reçu une semaine avant de l'huile de Chenopodium.

L'évolution était mortelle en deux jours dans un tableau de brûlure étendue et hyperalgique. La clinique, le laboratoire et les résultats de l'autopsie ne fournissaient aucune explication.

Si cette maladie est restée inconnue, c'est qu'il manquait des éléments fixes, de référence. Et c'est là le mérite de LYELL d'avoir pensé à faire un examen anatomo-pathologique.

En 1959, SOLTERMANN (186) retrouve dans la littérature les publications rapportées plus haut et les rattache au "TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS". Cependant, il reconsidère le problème et publiant une observation identique, il suggère une nouvelle dénomination : "EPIDERMOLYSIS NECROTICANS COMBUSTIFORMIS" car il pense qu'il s'agit d'une allergodermie très sévère : la pathogénie serait plus de nature allergique que toxique.

Depuis, de nombreuses publications ont été faites :

- GARNIER (85) étudia 30 observations ;
- DEBRE et ses collaborateurs (57) revendiquèrent l'individualisation de ce syndrome (56). "Le terme de maladie de LYELL sous lequel ont été rapportées un grand nombre d'observations récentes, plus d'une trentaine, n'est justifié en aucune manière" ;
- KOBLENZER (117) rapprocha la maladie de RITTER VON RITTERSHEIM et le syndrome de LYELL chez les enfants ;
- LYELL (134) colligea 128 cas rien qu'en Grande-Bretagne ;
- CAMPOS (43) rassembla 240 cas publiés dans la littérature du monde entier en sachant que tous les cas observés ne sont pas, bien entendu, publiés.

-:-:-:-:-

.../...

O B S E R V A T I O N S P E R S O N N E L L E S

OBSERVATION N° 1 (publication du Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68,
263-264).

Nord-Africain d'une trentaine d'années, détenu à la maison d'arrêt de Grenoble qui, pour une épидидymite, a reçu un long traitement à la SULFAMETHOXYPYRIDARINE (4 comprimés par jour pendant 8 jours, puis 2 comprimés par jour pendant 30 jours). Il est alors admis d'urgence à l'hôpital pour une fièvre à 40° et une éruption purpurique qui se généralise rapidement.

A ce moment, il présente un purpura diffus, pétéchial, très peu ecchymotique, surtout important à la face, sur la face antérieure du tronc, les avant-bras et les cuisses. L'état général du sujet est alarmant : hyperthermie à 40°, raideur méningée, prostration intense, oligurie. Mais il n'existe aucun signe d'hémorragie interne, aucune atteinte viscérale décelable.

Dès le 3ème jour, l'aspect cutané se modifie, le purpura tend à s'étendre alors que se manifeste rapidement une évolution bulleuse très particulière par son intensité : le corps du patient se couvre rapidement de très nombreuses phlyctènes flasques à tendance extensive, à contenu séreux. Plutôt que de bulles, il s'agit de vastes décollements qui affectent surtout la face antérieure du tronc, le visage, les avant-bras, la paume des mains, le signe de NIKOLSKY existe sur le corps entier. L'épiderme se détache par grands lambeaux en maints endroits, le malade a l'aspect d'un homme ébouillanté.

Les muqueuses sont touchées également : les conjonctives sont très congestives, des phlyctènes péri-orificielles débordent sur la partie muqueuse des paupières, des lèvres ; la langue présente des ulcérations polycycliques sans manifestations hémorragiques.

Fait particulier, durant la totalité de l'évolution, il n'existe aucun stigmate hématologique :

- la formule sanguine est normale ;
- le taux des plaquettes est à 300 000 ;
- les tests d'exploration de la crase sanguine sont tous normaux.

L'examen viscéral est entièrement négatif. Il n'y a jamais eu de signe d'atteinte rénale. Aucun signe neurologique. La ponction lombaire faite à l'entrée et répétée 5 jours après montre un liquide normal. Il n'a

pas été fait de biopsie cutanée car, d'une part le malade n'était pas dans le service de Dermatologie et, d'autre part, il était impossible de trouver une bulle de dimensions suffisamment réduites à prélever en totalité pour un examen histologique.

Sous l'effet de l'arrêt de la SULFAMETHOXYPYRIDARINE et d'un traitement par corticothérapie intraveineuse et antibiotiques, tout est rentré à peu près dans l'ordre et 3 semaines après le début de l'éruption, le malade allait bien et ne présentait plus que des séquelles pigmentées de son affection.

OBSERVATION N° 2 : enfant B... François, 27 mois (publication du Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68, 734-735).

Pour une affection des voies respiratoires supérieures, l'enfant avait reçu du CHLORHYDRATE DE TETRACYCLINE, des antithermiques et de l'ERYTHRA.

Après quelques jours de traitement, alors qu'il était devenu apyrétique, il a refait un peu de fièvre à 38°5 et en même temps son corps s'est couvert de larges bulles flasques. Lorsqu'il a été hospitalisé, le corps entier ressemblait à celui d'un ébouillanté : les muqueuses étaient atteintes : conjonctivite muco-purulente, coryza considérable, bulles sur les lèvres. Le signe de NIKOLSKY pouvait être obtenu sur toute la surface cutanée.

L'examen viscéral était totalement négatif et cependant l'état général était alarmant avec une grosse prostration et l'aspect rappelait celui des grands brûlés ; à noter cependant que la fonction rénale était tout-à-fait normale.

Examen anatomo-pathologique (Pr COUDERC) : "il s'agit d'une bulle intra-épidermique dont le toit est constitué par des couches cornées et quelques cellules malpighiennes arrachées. Le plancher est représenté par le corps muqueux de Malpighi au niveau duquel se voient des lésions d'exosérose sans éxocytose, et des images d'acantholyse. Le derme sous-jacent est parcouru de vaisseaux dilatés mais il ne présente aucune infiltration".

Le prélèvement d'une bulle a montré sur le plan bactériologique, à la culture, la présence d'un staphylocoque doré pathogène.

L'enfant a guéri en 7 jours, par l'arrêt des médications antérieures et une forte dose de TRIAMCINOLONE (20 mg par jour) laquelle est adjointe à 1 g de PROPIOCINE et aux électrolytes nécessaires au rééquilibrage ionique.

OBSERVATION N° 3 : Madame G... Simone, 60 ans.

Cette malade a présenté en 1925, des troubles mentaux non éti-
qués. Depuis 1940, pour une poly-arthrite chronique évolutive, elle suit un
traitement par PREDNISONNE et HYDROXYCHLOROQUINE. Par ailleurs, il semble
que la malade a l'habitude de "se servir" et de prendre ses comprimés de fa-
çon fantaisiste et quelques fois à doses élevées.

Elle rentre le 13.11.1963 à l'hôpital de GAP pour une dermatose
aiguë avec pustules, prédominant aux plis. A ce moment, elle avait reçu
le traitement suivant : au visage, MERSEPTYL, NEOMYCINE-BACITRACINE ; sur
le corps, EOSINE AQUEUSE, POUDRE GRASSE ; et par voie générale, BUSCOPAN
contre les nausées, OXYTETRACYCLINE RETARD 1 g/jour. Malgré tout, les lé-
sions s'aggravent régulièrement, au point de ne plus laisser aucun inter-
valle de peau libre et commencent à desquamer.

Un nouveau traitement est mis en route à l'admission :
MYCOSTATINE 10 comprimés, STREPTOMYCINE 1 g, FLABELLINE 6 g, ULTRA-LEVURE
8 comprimés, LESPENEPHYL 3 comprimés, ALLERGEFON 3 comprimés. Malgré cela,
l'état ne s'améliore pas et au contraire devient inquiétant.

Le 18.11.1963, elle rentre dans le service de Dermatologie du
C. H. U. de Grenoble : l'aspect est celui d'une personne ébouillantée,
surtout dans le dos et au niveau des membres inférieurs où existent de
vastes lambeaux de décollement épidermique. Le signe de NIKOLSKY est posi-
tif. Ailleurs, l'aspect est plus discret : simple érythème avec desquama-
tion au visage (paupières, lèvres) où l'on note également une conjonctivite
gauche. Le même aspect se retrouve sur le thorax, en particulier au niveau
des seins, et sur l'abdomen.

La malade est morte rapidement au bout de 3 jours dans un tableau
d'anurie, sans que l'on ait eu le temps de pratiquer une biopsie cutanée.
Toutefois l'aspect clinique est encore ici assez caractéristique pour confir-
mer le diagnostic de syndrome de LYELL. Le traitement a comporté des perfu-
sions abondantes (sérum bicarbonaté et sucré isotonique : 2,5 litres de
chaque) et 1 g d'OXYTETRACYCLINE.

OBSERVATION N° 4 : Madame G... Suzanne, (publication du Bull. Soc. Fr. Derm.
Syph., 1966, 73, 333-334).

Malade de 57 ans, hospitalisée pour état septicémique dans le
service de Cardiologie du C. H. U. de Grenoble : elle gardait en effet d'une
crise de rhumatisme articulaire aigu survenue à 32 ans, une maladie mitrale
discrète. De plus, elle présentait depuis de longues années, un ulcère de la
jambe gauche qui depuis un mois suppurait.

A l'entrée, l'état général était très altéré, la malade parais-
sait déshydratée, elle avait une fièvre à 39° et présentait un délire sans
signe neurologique de localisation. Il existait outre la maladie mitrale,
un début d'insuffisance cardiaque, des signes de stase pulmonaire, un gros
foie douloureux, mais la rate n'était pas perceptible. L'ulcère, manifeste-

ment infecté, reposait sur une vaste zone d'hypodermite inflammatoire. Il existait en outre de nombreuses lésions de capillarite nécrotique au niveau du membre atteint.

L'hémogramme montrait une anémie à 2 300 000 avec leucocytose à 29 000 dont 90 % de polynucléaires. L'examen des urines décelait une albuminurie à 1,20 g mais le compte d'Addis était presque normal : 2 000 hématies et 4 500 leucocytes/minutes. A l'électrophorèse : réactions histologiques et inflammatoires modérées. Hémocultures répétées négatives.

Devant un tel tableau clinique et en l'absence de splénomégalie, d'hématurie et de modifications de l'auscultation cardiaque, on pense plutôt à une septicémie à staphylocoque qu'à une endocardite infectieuse, d'autant plus que trois jours après l'hospitalisation, apparaît une suppuration au niveau de l'annulaire gauche et que le prélèvement de pus met en évidence du staphylocoque pathogène : l'antibiogramme est demandé.

D'emblée, la malade est mise à une antibiothérapie comportant 10 millions d'unités de PENICILLINE et de 1 g d'OXYTETRACYCLINE. La température cède rapidement, l'état général s'améliore, l'anémie s'atténue, la polynucléose baisse. Les résultats de l'antibiogramme étant reçus, on ajoute 2 g de STREPTOMYCINE.

Au bout de 15 jours, la température s'élève légèrement (38° le soir), l'indice de sédimentation reste à 72 et surtout, on assiste à l'efflorescence de petits foyers de capillarite nécrotique au niveau des téguments. C'est alors qu'on décide de mettre la malade à la RISTOMYCEDINE, 2 g par jour.

Mais dès le lendemain, la température s'élève à 38°5 et le surlendemain apparaît un érythème prurigineux en nappes très diffuses, qui fait évoquer une intolérance médicamenteuse, souvent signalée avec le produit, mais toujours bénigne. On se contente d'ajouter un antihistaminique au traitement.

Une amélioration passagère se produit, mais au bout de 3 jours, sur le bras et l'épaule gauches, apparaissent des bulles à liquide trouble. En 48 heures, le tableau se complète d'un décollement massif de l'épiderme, donnant à la malade l'aspect caractéristique d'ébouillantage. Les muqueuses sont atteintes et l'état général s'altère très rapidement avec 39° de température, état subcomateux. La RISTOMYCEDINE a été arrêtée et remplacée par 50 millions d'unités de PENICILLINE associées à 80 mg d'HEMISUCCINATE DE METHYLPREDNISOLONE.

Malgré tout, la mort est survenue 15 jours après l'institution du traitement à la RISTOMYCEDINE et 11 jours après l'arrêt de cette thérapeutique.

OBSERVATION N° 5 : Monsieur D... Louis (publication du Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1969, 76, 120-121).

Malade de 57 ans, adressé au C. H. U de Grenoble, le 18.3.1968,

.../...

pour tringlage de la veine saphène interne. Il ne présente aucun antécédent particulier si ce n'est un éthylisme et une fibrose pulmonaire diffuse. Il est opéré le 22.3.1968 sous anesthésie locale avec de la LIGNOCAÏNE à 2 %.

Le même jour, il est mis à un traitement par SPIRAMYCINE (5 comprimés). Quelques heures après apparaît un érythème généralisé avec tremblements et sueurs alors qu'il n'y a pas de fièvre. Ce n'est que le lendemain que l'on note une température à 40° avec frissons, abattement et vastes décollements épidermiques prédominant aux points de frottement : fesses, région sacrée, cuisses, coudes (lors de l'application du brassard du tensiomètre). Ainsi, de larges surfaces dermiques suintantes sont mises à nu.

Les muqueuses ne sont pas atteintes, seules les lèvres sont tuméfiées et douloureuses. A aucun moment la présence de bulles limitées n'a été notée.

Le 24.3.1968, c'est-à-dire donc 2 jours après l'administration de la SPIRAMYCINE, apparaît un purpura généralisé prédominant aux régions lombaires et aux membres inférieurs. L'examen somatique n'apporte aucun élément nouveau. Les examens de laboratoire sont peu significatifs : hémogramme : 11 000 globules blancs avec 91 % de polynucléaires neutrophiles ; ionogramme sanguin : hémococoncentration ; hémocultures négatives.

Par contre, les résultats de la biopsie cutanée sont caractéristiques (Docteur H. MARTIN).

1°) Au niveau des décollements épidermiques

L'épiderme, brutalement détruit, est remplacé par un magma fibrino-hémorragique et nécrotique, ponctué de nombreux polynucléaires : ce magma laisse parfois subsister de rares cellules basales. Le derme sous-jacent est le siège d'un tissu de granulation très riche en polynucléaires. Dans la zone adjacente au décollement épidermique, une coulée de fibrine coagulée se glisse tout au long d'un derme papillaire très oedémateux, d'aspect vacuolaire ponctué de capillaires conjonctifs et de cellules mononucléées qui envahissent également le corps muqueux de Malpighi. Cet aspect est bien celui d'un syndrome de LYELL.

2°) Au niveau des zones purpuriques

Le derme papillaire et le derme moyen sont le siège de plages inflammatoires de disposition volontiers linéaire, constituées par des cellules mononucléées, quelques macrophages riches en hématies qui se groupent autour des capillaires aux lumières béantes, gorgées d'hématies et aux cellules endothéliales turgescentes. Par contre, il n'y a pas de nécrose fibrinoïde.

Les cellules et les globules rouges pénètrent dans la basale de l'épiderme sus-jacent où elles déterminent des lésions d'exocytose et d'exosérose. On ne note pas de nécrose fibrinoïde autour des vaisseaux, ni de manchon à polynucléaires périvasculaires. De ce fait, l'aspect histologique est celui d'une capillarite purpurique non spécifique ; l'hypothèse d'une origine allergique ne peut être soulevée.

Ce syndrome paraît probablement lié à la prise de SPIRAMYCINE encore que l'on ne puisse éliminer formellement le rôle de la LIGNOCAINE. Ce qui paraît plus intéressant, c'est le fait que le malade ait déclenché sa maladie dans la journée même de la première prise médicamenteuse.

Il en résulte que le traitement a été institué précocement ce qui paraît devoir expliquer le caractère rapidement favorable de l'évolution. Ce traitement a été le suivant :

- perfusion I. V. de Glucosé isotonique (5 %), 500 cc,
 - . avec 500 mg d'OXYTETRACYCLINE ;
 - . avec 100 mg d'HYDROCORTISONE pendant 2 jours puis 50 mg pendant 16 jours.

OBSERVATION N° 6 : Madame B... Jeanne.

Malade de 65 ans, mariée, mère de deux enfants, présentant dans ses antécédents quelques épisodes rhumatismaux. Le 25.6.1969, pour des douleurs séquellaires de l'épaule à la suite d'une chute, elle prend de l'HYDROXYPHENYLBUTAZONE.

Douze jours plus tard, le 7.7.1969, apparaissent sur tout le corps, des plaques d'allure urticarienne, très prurigineuses, finement surélevées au début et qui peu à peu se transforment en bulles.

Le 12.7.1969, elle est admise au C. H. U. de Grenoble, adressé par son médecin pour allergie médicamenteuse. A l'entrée, elle est couverte de phlyctènes, le visage est rouge jusqu'à la racine des cheveux, le thorax, l'abdomen et les membres inférieurs sont couverts de bulles ; la peau est mise à nu, aux bras, aux avant-bras, au dos, au talon gauche.

Il existe un écoulement de pus vert au niveau de l'épaule, les muqueuses anale et vulvaire sont à vif, la cavité buccale, la langue, les lèvres sont recouvertes d'un enduit blanchâtre nécrotique et douloureux. Dans l'ensemble, la malade souffre au moindre mouvement.

Le bilan biologique est normal, hormis une hypoprotidémie à 50g/litre. L'examen anatomo-pathologique a donné les résultats suivants (Docteur H. MARTIN) :

"Il s'agit d'une épidermolyse nécrosante caractérisée par un décollement massif de l'épiderme par une formation bulleuse remplie d'un magma hémorragique. Le corps muqueux de Malpighi subit une nécrobiose profonde. Le derme papillaire est ponctué de quelques petits infiltrats inflammatoires disposés autour des capillaires congestifs".

Un traitement est institué : TRIACETYLOLEANDOMYCINE, 6 comprimés par jour pendant 4 jours, puis OXYTETRACYCLINE, 250 mg, 8 comprimés par jour pendant 2 jours, ACIDE ϵ AMINOCAPROÏQUE I. V. et HYDROCORTISONE. Pourtant, son état va encore empirer. La malade est passée dans le service de Réanimation où elle décède dans un coma progressif.

OBSERVATION N° 7 : Monsieur F... Jean, 25 ans.

N'a aucun antécédent notable. Son histoire débute les 12 et 13 mars 1969, par un état grippal avec douleurs lombaires, céphalées et état subfébrile. Le malade continue à travailler et prend de l'ALCACYL, 4 comprimés par jour.

Le 13 au soir, il a l'impression d'un corps étranger dans l'oeil. Le lendemain midi, il présente des troubles visuels (vision trouble) et consulte un Ophtalmologue qui constate la présence de quelques macules et parle de rougeole possible ; traitement : GRIPOSAN et BRONPAX Sirop.

Le 15, à 4 heures du matin, éruption généralisée de macules sur l'ensemble du revêtement cutané. Il rentre à l'hôpital (Briançon) à 5 heures avec des signes laryngés et buccaux importants et une "éruption morbilliforme" qui s'étend en plaques polycycliques. Celles-ci prennent ensuite un aspect de brûlure. On pense alors à un syndrome de LYELL et immédiatement un traitement est mis en route : PENICILLINE, 25 millions d'unités, OXYTETRACYCLINE, 1g, PREDNISONE, 60 mg. Le bilan biologique est normal en dehors d'une hyperleucocytose à 12 800 globules blancs.

Craignant des perturbations de la fonction rénale, le médecin traitant l'adresse au C. H. U. de Grenoble dans le service de Réanimation. Les lésions présentent d'une part une très vaste éruption érythémateuse, un peu violacée, en éléments circulaires sur le thorax et les quatre membres, laissant moins de peau saine que de peau malade. Il n'y a pas de bulles sur ces éléments là. Mais en outre, on est frappé par les décollements bulleux très en relief, notamment autour de l'appendice xyphoïde. De plus, et ceci permet le diagnostic de LYELL, il existe en divers endroits, des décollements atteignant 5 ou 10 cm², sans aucune limite fixe où l'épiderme est manifestement décollé du derme. Il existe des pustules sur les lèvres (surtout inférieure). De plus, les narines sont entourées de croûtes qui laissent supposer des lésions internes. Le prurit paraît léger.

Sur le plan oculaire, les lésions palpébrales sont identiques à celles qui existent sur le reste du corps. Mais on note au niveau de la conjonctive des formations bulleuses associées à un chémosis et il existe déjà une ébauche d'ankylo-syblépharon de chaque oeil sans atteinte cornéenne.

Un examen anatomo-pathologique a été fait (Docteur H. FAURE) : "biopsie cutanée ayant intéressé une bulle sous-épidermique étendue dont le toit est constitué d'un épiderme dont toutes les assises sont le siège d'une nécrose de coagulation ; dans cette cavité bulleuse se rencontrent quelques rares polynucléaires et lymphocytes. Dans le derme sous-jacent, il existe un discret infiltrat de polynucléaires et de lymphocytes disposés en traînées ou en manchons péri-vasculaires. Les parois des vaisseaux dermiques sont normales et leur lumière, bien visible. Ces images histologiques, compte tenu du contexte clinique, sont en faveur d'une épidermolyse nécrosante de LYELL".

Au bout de 18 jours de traitement comprenant la GENTAMYCINE et l'hémisuccinate de méthylprednisolone, l'évolution est favorable. L'ablation de lambeaux cutanés entraîne la chute pratiquement spontanée des ongles de tous les orteils sauf les deux gros. Au moment de sa sortie, il n'existait plus aucune lésion évolutive. Trois mois plus tard, le malade a été revu : les lésions cutanées avaient cicatrisé sans séquelle et du point de vue oculaire, il persistait une kératite ponctuée bilatérale.

D I S C U S S I O N

1- SIGNES CLINIQUES

Une fois les lésions cutanées constituées, la comparaison avec une brûlure s'impose. Le syndrome de LYELL s'en distingue cependant par la présence des lésions muqueuses, la rapidité de cicatrisation des surfaces érodées, un déficit hydro-électrolytique non proportionné à l'étendue des surfaces cutanées atteintes (parfois plus de 80 %) : (129).

A) Prodromes

Le début en général extrêmement brutal (observation n° 5) peut cependant être précédé, comme cela a été noté dans les autres observations, d'une phase prodromique de 24 à 48 heures comportant selon le cas : un simple malaise général, une élévation thermique (observations n° 1, 2, 3, 4), des céphalées, des vomissements, une diarrhée aiguë, des douleurs lombaires (observation n° 7), une angine avec dysphagie.

B) Période de début

Que ces prodromes soient retrouvés ou non, l'éruption apparaît brutalement ou bien tout d'abord localisée (visage, tronc, membres supérieurs) ou bien d'emblée généralisée. Elle associe :

- un érythème souvent prurigineux (observation n° 5), douloureux ou seulement cuisant, formé soit de taches morbiliformes rouge-brun, sombres parfois purpuriques (observation n° 1) dont les éléments confluent rapidement, soit de placards polycycliques d'un rouge intense, uniforme. Ces deux aspects coexistent d'ailleurs souvent ne laissant que quelques intervalles de peau saine ;
- une atteinte des muqueuses pratiquement constante et d'emblée sévère : énanthème de la cavité buccale et du pharynx,

érosions des lèvres (observation n° 1), érosions du pourtour narinaire (observation n° 7), atteinte des muqueuses génitales (observation n° 6).

C) Période d'état

Très vite, sur ce fond érythémateux, apparaissent les décollements épidermiques qui constituent le signe caractéristique du syndrome. L'épiderme, sur de vastes surfaces, se fripe, puis est arraché par le moindre contact laissant le derme à nu, en particulier sur les points de pression (observation n° 5). Aux endroits où la peau paraît saine, on peut provoquer ce décollement par un léger frottement du doigt réalisant ainsi un véritable signe de NIKOLSKY (10).

Souvent, plus de 50 % de la surface cutanée est atteinte et on comprend ainsi la gravité de l'état général : température élevée, 39-40°, prostration, déshydratation avec oligurie (observation n° 3).

D) Evolution

L'évolution de ce syndrome est généralement sévère chez l'adulte, le nourrisson et le nouveau-né, entraînant la mort une fois sur trois ou quatre. Pour notre part, nous dénombrons trois décès sur les 7 malades. Dans la littérature : 19 décès sur 30 d'après GARNIER, 30 sur 128 pour LYELL, 67 sur 169 pour CAMPOS. Par contre, chez les enfants, elle est souvent beaucoup plus favorable, pour ne pas dire toujours puisque SAMUELS ne relève que 2 décès sur 42 cas.

A côté des formes suraiguës, mortelles en deux ou trois jours en raison, semble-t-il, des déséquilibres hydro-électriques majeurs et irréversibles (observation n° 3), l'issue longtemps incertaine des formes graves paraît surtout liée à la fréquence des complications (surinfection, bronchopneumonie, glomérulo-néphrite).

E) Séquelles

La possibilité de séquelles cutanéomuqueuses a été rapportée par de nombreux auteurs. Ce peuvent être :

.../...

- des pigmentations, soit en larges nappes, soit en réseau siégeant à l'emplacement des zones érythémateuses et décollées ; fréquemment, elles s'atténuent avec le temps, parfois disparaissent complètement ;
- une chute des ongles (observation n° 7), parfois suivie d'atrophie ;
- enfin, des synéchies oculo-palpébrales, très graves aboutissant à un symblépharon partiel fixé (observation n° 7) ou même à un symblépharon bilatéral évolutif.

F) Récidives

La notion de poussées antérieures analogues mais plus atténuées a été retrouvée chez plusieurs malades. Deux exemples de récidive ont été signalés par LYELL dont la première malade pouvait prévoir la survenue d'une nouvelle poussée ; l'autre, vu par PETERKIN, a été volontairement provoqué en redonnant au malade, sous surveillance médicale, le médicament incriminé (ALKA-SELTZER) et deux jours plus tard apparurent des décollements épidermiques typiques.

2- SIGNES BIOLOGIQUES

Les modifications biologiques observées au cours du syndrome de LYELL sont souvent peu importantes. La discordance des résultats des examens complémentaires ôte beaucoup de leur intérêt. Nous signalerons cependant :

A) Hémogramme

- . une anémie discrète dans quelques cas ;
- . le chiffre de globules blancs est souvent normal ; la leucocytose à polynucléaires constatée parfois est liée à une surinfection banale. Quelques observations font état d'une leucopénie d'importance variable, 1 500 globules blancs (110), 3 000 globules blancs (127) ; d'autres indiquent une inversion de la formule blanche avec prédominance de cellu-

les mononucléées (126). Seuls deux cas présentaient une très importante leucocytose (27 000 et 25 000) avec dans le premier (60), des cellules anormales (60 % de cellules histioides), dans le second des atypies monolymphocytaires.

B) Vitesse de sédimentation

Son accélération est fréquente au cours de la phase aiguë.

C) Constantes biologiques

L'élévation de l'azotémie, signalée par de nombreux auteurs (observation n° 3), est due à la lyse tissulaire, à l'oligurie et, comme les perturbations du ionogramme sanguin, à la déshydratation plus ou moins sévère.

La glycémie est normale. La protidémie est souvent abaissée (observation n° 6) ; l'électrophorèse des protéines a montré quelques fois une modification des $\alpha 1$, $\alpha 2$, β et γ globulines.

Dans les urines, il n'est pas exceptionnel de trouver une protéinurie passagère ; une hématurie, une cylindrurie sont plus rares. La concentration uréique urinaire est généralement satisfaisante.

D) Bactériologie

Les hémocultures sont, en règle, négatives (observations n° 4, 5), sauf surinfection. Par contre un staphylocoque doré est fréquemment retrouvé sur la peau des enfants (observation n° 2). Il faut signaler également que MONTASILER, de son côté, a isolé des cellules avec inclusions cytoplasmiques d'allure virale dans le liquide de bulles.

3- HISTOLOGIE

Les anomalies histo-pathologiques les plus importantes touchent l'épiderme. D'autres, plus discrètes ou de moindre intérêt, intéressent le derme ainsi que les muqueuses et les viscères. Nous étudierons successivement ces trois types d'altérations.

.../...

A) Altérations épidermiques

La nécrose épidermique est la lésion histologique majeure. En fait, elle n'est que tardive et constitue un signe de mauvais pronostic (130). Elle peut n'intéresser que les couches superficielles de l'épiderme, mais il semble qu'en général, elle débute plus profondément, au contact d'un décollement épidermique. Ce dernier représente le deuxième grand signe histologique de l'affection. Il est possible de distinguer trois stades :

a) le premier est caractérisé par un décollement qui est situé en position sous ou intra-épidermique. Il est possible de rencontrer, en outre, d'une part une exocytose à histiocytes et macrophages chargés de mélanine (171), d'autre part une surcharge mélanique des cellules de la basale. Ces troubles pigmentaires rendent compte de la coloration brunâtre que l'on constate à l'examen clinique des lésions ;

b) le deuxième stade fait apparaître la nécrose des cellules épineuses au contact du décollement : les cytoplasmes deviennent basophiles ou s'éclaircissent, tandis que les noyaux montrent des lésions de pycnose ou de lyse totale. Conséquence de cette nécrose, l'espace de décollement s'élargit : ainsi peut se constituer une bulle. Dans celle-ci s'égouttent les cellules nécrosées chargées de mélanine. Des images d'acantholyse ont été signalées (130) ;

c) le troisième stade est inconstant ; il est caractérisé par l'extension de la nécrose qui atteint progressivement la totalité de l'épiderme. Parallèlement, il est possible d'observer des mitoses qui correspondent à une régénération débutante de l'épiderme (117).

B) Altérations dermiques

Au contact de l'intense nécrose épidermique, le derme ne réagit pas ou réagit peu. On peut seulement trouver les signes d'une très discrète inflammation : vaso-dilatation, oedème et infiltrat cellulaire minime à lymphocytes, histiocytes et éventuellement quelques polynucléaires.

C) Altérations muqueuses et viscérales

Des érosions nécrotiques de la langue, de l'oesophage, de l'estomac, de la trachée et de la vulve (21). A l'autopsie, il a été possible d'observer dans certains cas une glomérulo-néphrite, une stéatose hépatique (25) ou une aplasie surrénalienne (25) dont l'interprétation reste discutable (127).

4- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET NOSOLOGIE

Le problème nosologique du syndrome de LYELL reste encore délicat à résoudre : est-ce une entité morbide autonome ou une dermatose assimilable à l'une des dermatoses bulleuses connues à ce jour ? Comme LYELL l'a fait dans son travail original, les caractères cliniques et histologiques de ce syndrome, permettent de le distinguer du pemphigus vulgaire et de la dermatite de DUHRING-BROCQ. Il garde cependant des liens étroits avec :

- l'érythème polymorphe ;
- le syndrome de Stevens-Johnson ;
- certains pemphigus ;
- les toxidermies bulleuses et
- l'érythrodermie de RITTER VON RITTERSHEIM chez l'enfant.

A) L'érythème polymorphe

C'est une dermatose de caractère éruptif, dont les éléments érythémato-papuleux ou vésico-bulleux intéressent électivement les mains, les avant-bras, le visage et les muqueuses. Dans la forme érythémato-papuleuse, la lésion initiale se présente sous forme de tache érythémateuse, rouge claire ou violacée, légèrement infiltrée, d'évolution centrifuge nummulaire et nettement marginée. L'infiltration progressive provoque, en effet, un bourrelet périphérique qui tranche sur la peau saine. Le centre de l'élément a tendance à s'affaïsser, se plisser ; sa teinte devient plus sombre. Mais une nouvelle poussée fluxionnaire peut à nouveau soulever la zone centrale ; l'élément présente alors l'aspect classique "en cocarde". La fusion de plusieurs lésions annulaires réalise, parfois, une nappe à contours polycycliques.

Dans la variété bulleuse, l'exosérose augmente, des petites vésicules apparaissent, siégeant de préférence à la périphérie de l'anneau ; en circonscrivant la zone déprimée centrale, elles réalisent "l'hydroa vésiculeux de BAZIN". Enfin, on peut observer la formation de véritables bulles plus ou moins étendues reposant sur une base érythémateuse qu'elles débordent parfois au point de paraître siéger en peau saine.

L'atteinte des muqueuses est fréquente, surtout les lèvres. L'évolution de l'affection est des plus variables. Certains cas bénins correspondant le plus souvent à l'aspect papulo-vésiculeux, ne s'accompagnent que de signes généraux légers et contingents et guérissent rapidement. Au contraire, certaines formes bulleuses s'accompagnent de signes généraux parfois impressionnants : fièvre, pâleur, adynamie.

On rapproche de l'érythème polymorphe, l'ectodermose pluri-orificielle de Fiessinger et Rendu comportant une participation des muqueuses conjonctivales, balano-urétrales et anales.

L'autonomie clinique de l'érythème polymorphe établie dans bien des cas par la symptomatologie paraît ailleurs difficile à affirmer : la coexistence, dans certaines observations (70) d'éléments en cocardes, la ressemblance des lésions histologiques à leur début, ont fait considérer par certains le syndrome de LYELL comme une forme gravissime de l'érythème polymorphe : position qui est loin d'être uniformément admise.

B) Le syndrome de Stevens-Johnson

C'est à son propos que la discussion reste la plus ouverte car les similitudes sont nombreuses. Déjà de très nombreux auteurs l'identifient à la dermatite érosive pluri-orificielle de Fiessinger-Rendu.

Dans une vue uniciste, d'autres auteurs ont réuni le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe bulleux du fait des ressemblances (atteinte oculaire et buccale, lésions cutanées en cocarde) et y ont adjoint le syndrome de LYELL. Ils voient dans le syndrome de Stevens-Johnson la forme grave de l'érythème polymorphe (la forme gravissime étant représentée par le syndrome de LYELL).

.../...

Certaines constatations (22) abondent dans ce sens : ces diverses formes ont été constatées après la prise d'un sulfamide long retard (LA SULFORMETHOXINE), utilisé dans un but prophylactique lors d'une épidémie de méningite cérébro-spinale au Maroc.

Pourtant, nombre d'auteurs refusent cette simplification à l'extrême sans plus d'arguments. Ils font remarquer, outre des différences cliniques, que dans le syndrome de Stevens-Johnson, le clivage généralement sous épidermique ne s'accompagne que d'une nécrobiose modérée et qu'il existe une exocytose dans la bulle ainsi formée, tandis que le derme est le siège d'infiltrats péri-vasculaires comportant des polynucléaires parfois éosinophiles.

Néanmoins, il est indéniable qu'il existe des cas frontières dont la classification est bien délicate.

C) Les pemphigus

Parmi eux, il faut discuter :

a) le pemphigus malin à bulles extensives de BROCO

Il débute fréquemment par les muqueuses et constitue, sur le revêtement cutané, de vastes bulles flasques qui s'étendent excentriquement puis crèvent, mettant ainsi à nu un derme suintant. Il est plus que probable que des observations anciennes rapportées sous ce titre étaient en réalité des syndromes de LYELL.

Bien que l'aspect de grand brûlé puisse être réalisé, même dans les cas exceptionnels où cette forme n'est pas l'aboutissement d'un pemphigus authentique mais se manifeste d'emblée, il ne semble pas que cette affection soit identique au LYELL.

En dehors même de signes histologiques (cavité intra-dermique, acantholyse), les nuances cliniques (bulles habituellement plates, sans extension périphérique, érythème discoïde en éléments multiples), différencient bien les deux. Enfin la présence d'anticorps anti-substance interstitielle sera un argument de plus en faveur du pemphigus.

b) le pemphigus aigu fébrile de NODET

Il survient brutalement chez des sujets manipulant des cadavres d'animaux : bouchers, équarisseurs, tanneurs. Souvent à son origine existe une porte d'entrée à l'infection microbienne.

Dès le début, on note :

- une altération de l'état général avec :
- une fièvre à 40° ;
- des vomissements ;
- de l'agitation et un délire.

Rapidement apparaissent un érythème, surtout des bulles tendues, séro-hémorragiques de la taille d'une main, qui crèvent et laissent le derme à nu. Les muqueuses sont exceptionnellement atteintes et sur le reste du corps, le signe de NIKOLSKY est négatif.

L'évolution était classiquement mortelle. Actuellement, elle est favorable par la remarquable efficacité de la PENICILLINE. En définitive, la maladie de NODET diffère de la maladie de LYELL d'une part par ses conditions d'apparition (volontiers après blessure septique de la main), d'autre part par son aspect clinique caractérisé par l'abondance et la tension des bulles.

D) Les toxidermies bulleuses médicamenteuses

Les dermatites bulleuses rencontrées habituellement au cours d'intolérances à l'iode, aux bromures, à l'aspirine par exemple se présentent également bien différemment du syndrome de LYELL. L'aspect clinique comme le pronostic ne sont pas comparables.

Cependant, les barbituriques, les sulfamides, la phénylbutazone et de nombreux autres corps donnent des lésions dont l'extension peut être très importante. Dès lors, il n'existe pas de limite nette avec le syndrome de LYELL qui peut ainsi être considéré, lorsqu'il est d'origine médicamenteuse, comme la forme majeure des toxidermies bulleuses.

E) L'érythrodermie de RITTER VON RITTERSHEIM

Les problèmes nosologiques essentiels qui se posent au syndrome de LYELL concernant, chez l'enfant, les rapports du syndrome de LYELL avec l'érythrodermie de RITTER VON RITTERSHEIM, ou dermatite exfoliatrice des enfants à la mamelle.

Cette affection débute volontiers autour de la bouche et évolue classiquement en trois phases :

- érythémateuse ;
- exfoliatrice ;
- régénérative.

La fièvre est inconstante. L'examen histologique montre un clivage intra et sous-épidermique et une nécrose d'homogénéisation de la couche épidermique qui se sépare : donc les tableaux cliniques et histologiques sont les mêmes.

L'origine est le plus souvent infectieuse (staphylocoque). Initialement, l'érythrodermie de RITTER VON RITTERSHEIM avait été décrite dans les premiers mois de la vie. Par la suite, de nombreux cas analogues avaient été signalés chez des enfants plus âgés de telle sorte que l'individualisation de l'affection n'apparaît pas clairement.

On peut admettre avec ARBUTHNOTT (8) et MELISH (145) que la dermatite exfoliatrice est un syndrome de LYELL staphylococcique survenant chez le jeune enfant. L'étiologie infectieuse n'est pas pour surprendre ; il en est de même pour les érythèmes morbilliformes et scarlatiniformes qui sont le plus souvent infectieux chez l'enfant et iatrogéniques chez l'adulte.

5- ETIOPATHOGENIE

Ce syndrome se rencontre dans les deux sexes, avec une légère prédominance pour le sexe féminin :

- 21 femmes pour 9 hommes (GARNIER) ;
- 75 femmes pour 53 hommes (LYELL) ;
- 96 femmes pour 76 hommes (CAMPOS).

L'âge des sujets atteints est variable, allant de quelques jours à 85 ans. La maladie paraît un peu plus fréquente avant 10 ans et après 40 ans. Les nôtres vont de 27 mois à 65 ans.

L'étiopathogénie, elle-même, reste encore mal élucidée et, jusqu'à ce jour, seules des hypothèses ont été émises. Deux grandes théories pathogéniques : infectieuse et toxi-médicamenteuse, ont été avancées avec des arguments de plus ou moins grande valeur. Elles sont évoquées toutes les deux chez l'enfant alors que chez l'adulte, seule la théorie toxi-médicamenteuse est importante.

A) Chez l'enfant (dans la moitié des cas).

On soulève l'hypothèse d'une origine infectieuse bactérienne.

a) BUREAU et ses collaborateurs (36) ont insisté sur la fréquence relative, il est vrai, d'angines survenant quelques jours avant les lésions cutanées. Le malade, en effet, présente souvent initialement une affection banale traitée par un médicament considéré habituellement comme peu toxique. Mais, qui de l'infection ou des thérapeutiques utilisées est responsable de la maladie ? Dans ce cas, il est difficile de faire la part des choses et on rejoint la théorie toxi-médicamenteuse.

b) pourtant les auteurs anglo-saxons soutiennent la théorie de l'origine bactérienne. Ils s'appuient sur la fréquence avec laquelle ils isolent, toujours chez des enfants, un staphylocoque doré pathogène type 75, phase II, et à un moindre degré, un streptocoque sur les lésions cutanées. SAMUELS (177) en a retrouvé à deux reprises dans le liquide des bulles (observation n° 2). Ces germes proviennent de diverses lésions cutanées surinfectées : gale, impétigo, varicelle par exemple (8) ou d'une infection générale notamment oto-rhino-laryngologique, urinaire ou digestive (132). Cette recherche s'avère, chez des enfants positive, à peu près une fois sur deux : dans 30 cas sur 74 selon LYELL, dans 29 cas sur 42 selon SAMUELS.

ARBUTHNOTT (8) a étudié 7 enfants de 3 mois à 5 ans. Ceux-ci étaient tous porteurs des lésions cutanées préalables sur lesquelles il a trouvé du staphylocoque doré pathogène. En outre, le même germe a été retrou-

vé dans l'entourage familial soit sur la peau, dans la gorge ou dans le nez.

Pour illustrer cette théorie, il rappelle le cas d'une jeune fille (73) qui s'était écorchée le genou et était en contact avec un oncle qui avait de l'impétigo. Elle a fait à son tour de l'impétigo sur la plaie. Plus tard, elle s'est mise à vomir, à être fébrile pour finalement présenter un syndrome de LYELL typique.

S'il est évident de faire la relation de cause à effet, le mécanisme par lequel le staphylocoque pourrait entraîner la nécrose épidermique aiguë reste inconnu. Plusieurs auteurs (8), (176), avancent trois possibilités :

- . la libération d'une dermo-nécrotoxine (hémolysine) en quantité plus importante que d'habitude ;
- . la production accrue de hyaluronidose ;
- . l'association des deux à la fois.

B) Chez l'adulte (et dans les autres cas)

a) théorie toxi-médicamenteuse

Dans la majorité des cas, la maladie succède à l'ingestion ou à l'injection d'un produit médicamenteux ; c'est le cas de nos observations :

- SULFAMETHOXYPYRIDAZINE ;
- ERYTHRA - TETRACYCLINE ;
- RISTOMYCEDINE ;
- SPIRAMYCINE - LIGNOCAÏNE ;
- HYDROXYPHENYLBUTAZONE ;
- ACIDE ACETYLSALYCILIQUE - QUININE - BRONDAX.

Et les deux exemples de récurrence trouvés dans la littérature seraient en sa faveur. D'après l'étude de CAMPOS, portant sur 240 cas publiés, des médicaments ont pu, apparemment être soupçonnés 130 fois. Parmi eux, certains produits se retrouvent avec une grande fréquence :

.../...

- . SULFAMIDES RETARD en tête (notamment la sulfaméthoxypyridazine) ;
- . BARBITURIQUES ET ANTICONVULSIVANTS ;
- . PENICILLINE ;
- . PHENYLBUTAZONE ;

On trouve également :

- . L'acide acétylsalicylique ;
- . Les cyclines ;
- . L'optalidon ;
- . Des produits aussi divers que :
 - le vaccin antitétanique ;
 - le sérum antitétanique ;
 - les sels d'or ;
 - la chlordiazepoxide ;
 - la quinine.

Et la liste ne cesse de s'allonger avec la mise sur le marché des médicaments toujours nouveaux. Quant au mécanisme, plusieurs hypothèses :

° LYELL dans sa publication initiale évoquait une action toxique qui frapperait électivement le derme. Il estimait qu'il s'agissait d'une toxémie en expliquant la destruction de l'épiderme par la présence de toxines circulantes. Plus tard (132), il a formulé deux remarques à propos de cette théorie toxique :

- . la première concerne les rôles étiologiques respectifs de la médication et des troubles pour lesquels elle a été prescrite. Il est "à priori" impossible d'affirmer que seul le traitement puisse provoquer les désordres cutanés ; la maladie traitée peut en effet en être la cause.
- . la seconde se rapporte aux traitements prescrits pour combattre les prodromes d'un syndrome de LYELL débutant. Leur intervention dans le déclenchement des lésions est évidemment nulle, mais dans la pratique, il est souvent difficile d'en avoir la

certitude. Par ailleurs, pour invoquer un mécanisme toxique, il faudrait envisager une prise trop importante ou une durée exagérément prolongée du traitement. Or tous ces accidents graves sont survenus après des doses minimales de médicaments, voire après une seule prise.

° D'autres auteurs (183), (188), considèrent plutôt qu'il s'agit d'un mécanisme allergique avec sensibilisation antérieure au produit. D'ailleurs dans un certain nombre d'observations récentes, le test de transformation lymphoblastique ou le test de Shelley se sont avérés positifs avec un des produits reconnus à l'origine de l'affection et l'on sait que ces tests font appel à des processus allergiques.

En outre, nul n'ignore depuis RICHET et ses successeurs dans l'étude de l'anaphylaxie qu'une substance non toxique peut dans des circonstances déterminées, provoquer des accidents graves et même mortels. Les accidents d'intoxication portent "l'empreinte de la cause", les accidents d'intolérance portent "l'empreinte du sujet", et par conséquent relèvent du terrain.

Que des produits si divers, si anodins pour la multitude des patients qui en absorbent soient retenus parmi les causes possibles, même utilisés à des doses minimales souvent, semble bien faire admettre que les dits produits ont agi surtout en réactogènes, la sensibilisation particulière et momentanée de la peau réglant les degrés de la réaction et, sans doute, les nuances ou la gravité du syndrome de Lyell.

Et il est difficilement pensable que l'extrême gravité du syndrome de Lyell avec son pourcentage impressionnant de cas mortels milite en faveur de l'intoxication pure.

Les documents photographiques de divers cas publiés montrent des aspects tellement identiques, que les clichés pourraient être interchangeables. Pourtant, les uns sont morts, les autres ont survécu et ceci probablement sans que le traitement mis en oeuvre ait à la guérison ou à l'exitus une part évidente.

Il apparaît donc que le processus chimique semble de bien minime incidence et que le rôle du terrain paraît essentiel.

.../...

b) théorie infectieuse

On sait que dans un certain nombre d'observations non négligeable (3,54) aucune prise de médicaments n'est retrouvée. Aussi a-t-on soulevé cette hypothèse attribuant une origine infectieuse, microbienne ou virale, à ce syndrome (172).

° Le rôle étiologique des virus est souvent évoqué, mais n'est pas prouvé avec certitude. Certains auteurs (198) ont trouvé une courbe de taux d'anticorps démonstrative d'une infection contemporaine à virus A. P. C., et d'autres (145) ont mis en évidence des inclusions cytoplasmiques d'allure virale dans les cellules prélevées par grattage sur les lésions cutané-muqueuses. Plus récemment, VISSIAN et ses collaborateurs (200) ont soulevé à propos d'un malade âgé de 14 ans la possibilité d'une étiologie virale favorisée par l'emploi d'un immuno-suppresseur (chlorambucil) pour un syndrome néphrotique sévère, cortico-résistant.

° L'origine bactérienne n'est pas soulevée chez l'adulte. Mais avant de conclure, faudrait-il encore pouvoir être certain que le germe en cause (chez l'enfant) n'est pas un simple agent de surinfection et expliquer pourquoi il n'est pas retrouvé chez l'adulte.

6- THERAPEUTIQUE

En raison de leur aspect, et du fait de l'absence d'étiologie certaine, il convient de traiter ces malades comme des grands brûlés. Le traitement semble assez bien codifié pour la majorité des auteurs. Il comporte :

- une antibiothérapie à large spectre, discutée par certains car on peut donner le médicament responsable ;
- une corticothérapie à fortes doses ;
- une réhydratation et une rééquilibration ionique qui seront guidées par des ionogrammes à moins qu'en l'absence de lésions bucco-pharyngées étendues, le malade puisse s'alimenter normalement ;

- des transfusions à la moindre anémie ;
- un arrêt de tous les médicaments pris par le malade dans les jours qui précèdent le début de l'éruption ;
- l'acide ϵ amino-caproïque.

Pour LYELL, les corticoïdes, bien que couramment utilisés, ne changeraient rien au pronostic, les antibiotiques seraient par contre très fréquemment utiles, la réanimation et le "NURSING" essentiels.

-:-:-:-:-

.../...

C O N C L U S I O N S

A propos de 7 cas de nécrose épidermique toxique observés au C. H. U. de Grenoble, nous avons repris l'étude de cette affection. Elle peut survenir à tout âge, un peu plus fréquemment chez la femme que chez l'homme dans la proportion de 3 contre 2.

Sur le plan clinique, l'aspect du malade est tout-à-fait caractéristique réalisant un véritable aspect d'ébouillanté. Du point de vue histologique, la nécrose épidermique intense, de siège variable représente le caractère essentiel.

A côté de ces caractères cliniques et histologiques stéréotypés et que l'on connaît parfaitement, persistent encore deux grandes inconnues :

1) La place nosologique de cette dermatose bulleuse ;

2) L'étiopathogénie : le mécanisme intime qui aboutit aux lésions constatées est encore mystérieux. Existerait-il une diastase qui, libérée, va jusqu'au bout de la lyse épithéliale ? Nous retenons simplement :

- la possibilité d'une étiologie bactérienne uniquement chez l'enfant et dans la moitié des cas environ ;
- la possibilité d'une étiologie médicamenteuse dans les autres cas. Chez l'adulte en particulier, 3/4 des cas paraissent avoir une origine médicamenteuse alors que dans le 1/4 restant, aucune notion étiologique n'est retrouvée.

Si le mécanisme d'allergie médicamenteuse paraît le mieux expliquer le point de départ du processus épidermolytique, il n'en reste pas moins vrai que ce même point de départ peut parfois relever d'une physiopathologie différente et probablement plus complexe.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 3 novembre 1972

Signé : G. CABANEL

Le Président de Thèse,

Signé : Pr P. DUGOIS

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALEIXO J. e CONTIGIO A.
Síndrome de Lyell
XXII Reunias dos Dermato. Sif. Bras., 22 a 27.11.1965, Rio
- 2 - ALMEIDO NETO E., CUCE L. C., PASCOAL L. M. C. e SAMPIAO S. A. P.
Estudo clínico, citológico, histopatológico e considerações fisiológicas sobre as síndromes de Lyell e Stevens-Johnson
Rev. Paul. Med., 1963, 63, 207
- 3 - ALTOBELLA L.
Un caso di síndrome di Lyell non conseguente a somministrazione di farmaci
Arch. Ital. Derm. Vener., 1969, 35, 469-475
- 4 - AMBLARD P., IMBERT R., DUGOIS P. et DESHORS G.
Syndrôme de Lyell d'une extrême précocité par spiramycine
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1969, 76, 120-121
- 5 - ANDERES W.
Veber einen Fall von "Toxic Epidermal Necrolysis" (Lyell) mit schweren Augen Komplikationen
Ophthalmologica, 1963, 145, 291-296
- 6 - ANDERSON J. P. and HILLMANN D. A.
Toxic epidermal necrolysis : the scald skin syndrome
Canad. Med. Ass. J., 1966, 95, 1076-1080
- 7 - APPOLONIO T.
La síndrome di Lyell (necrolysis epidermica tossica) contributo clinico
Clin. Pediat. (Bologna), 1962, 44, 659-667
- 8 - ARBUTHNOTT J. P., JANET KENT, LYELL A. and GEMMELL C. G.
Toxic epidermal necrolysis produced by an extracellular product of staphylococcus aureus
Br. J. Dermat., 1971, 85, 145-149
- 9 - ARMENTEROS J. A.
Necrolysis epidermica toxica
Rev. Cubana Med., 1962, 1, 11-17
- 10 - ARNDT K. A. and FEINGOLD D. S.
The sign of Pyotr Vasilyevitch Nikolsky
New Engl. J. Med., 1970, 282, 1154-1155

- 11 - AUBERTIN E., AUBERTIN J., VERIN PH. et APARICCIO M.
Syndrome de Lyell. Guérison avec séquelles oculaires
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1966, 73, 61
- 12 - AZERAD E., GRUPPER CH., KARTUN P. et ELISALDE B.
Erythème polymorphe grave, Stevens-Johnson révélateur d'une réticulose aiguë maligne, leucose histio-monocytoïde
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1953, 60, 12-16
- 13 - BAILY G., ROSENBAUL J. M. and ANDERSON N.
Toxic Epidermal Necrolysis
J. A. M. A., 1965, 191, 979-981
- 14 - BAIRD R. L. and REICHELDERFER T. E.
Toxic Epidermal Necrolysis (scalded skin syndrome)
Clin. Pediat., 1963, 2, 16-20
- 15 - BASEX A., DUPRE A., PARANT M. et BECU
Erythrodermie suraiguë ayant l'aspect d'une maladie de Lyell survenue au cours d'un psoriasis pustuleux type Zumbach
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68, 441
- 16 - BASEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M. et CHRISTOL Mme B
Maladie de Lyel : ses rapports avec la maladie de Stenvens-Johnson
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 106-109
- 17 - BASEX A., DUPRE A., PARANT R. et CHRISTOL Mme B
Syndrome de Lyell après Butazolidine. Guérison, séquelles oculaires graves. Discussion de l'aspect clinique de l'éruption
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1963, 70, 432-433
- 18 - BEARE M.
Toxic Epidermal Necrolysis
Arch. Derm., 1962, 86, 638-658
- 19 - BEARE M.
Manifestations du Toxic Epidermal Necrolysis
Rev. Lyon. Méd., 1963, 12, 185-193
- 20 - BEER P., ADLOFF M. et GIGONNET J. M.
Syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 374-376
- 21 - BENOSA A.
Un nouveau type de réaction cutanée par intolérance médicamenteuse : le syndrome de Lyell
Thèse Méd., Montpellier, 1968
- 22 - BERGOEND H., LOEFFLER A., AMAR R. et MALEVILLE J.
Réactions cutanées survenues au cours de la prophylaxie de masse de la méningite cérébro-spinale par un sulfamide retard
Ann. Derm. Syph., 1968, 95, 481-490

- 23 - BERNHEIM M., SACREZ R., LEVY J. M., HEITZMANN F. et DAYEZ F.
Observation d'un cas de syndrome de Lyell chez l'enfant
Arch. Fr. Pédiat., 1962, 19, 688-692
- 24 - BETHUNE G. et NOYAN G.
Toxic Epidermal Necrolysis of the American Literature
Amer. J. Dis. Child., 1964, 18, 30-40
- 25 - BEYER P., WASSMER A., ALEXANDROVICIUS H. et HORN R.
Syndrome de Lyell. A propos d'une observation avec agranulocytose chez un enfant de 7 ans
Arch. Fr. Pédiat., 1962, 19, 633-645
- 26 - BILANCIA A.
Sindrome di Lyell provocata da applicazione tipica di penicillina
Arch. Ital. Derm. Ven., 1965, 33, 7-21
- 27 - BOCCARA H.
Maladie de Lyell
Thèse Méd., Paris, 1964
- 28 - BOLGERT M., TABERNAT J., Mme GUILLIEN et GINSTBURGER S.
Syndrome d'érythème polymorphe gravissime avec éruption morbilliforme et décollements cutanés importants. Evolution favorable. Syndrome de Lyell ?
Bull. Soc. Fr., Derm. Syph., 1961, 68, 850-852
- 29 - BONCINELLI V. e VACCARI R.
Sindrome de Lyell
Minerva Derm., 1963, 38, 148-154
- 30 - BONNET J., CALAS E., BACCONNIER J. et ALICHERIF Mme H
Un cas de syndrome de Lyell
Mars Méd., 1971, 108, 585-587
- 31 - BRIVADY A.
Le syndrome de Lyell. Essai de synthèse clinique. Cadre nosographique. Séquelles.
Thèse Méd., Clermont-Ferrand, 1962, n° 32
- 32 - BRIZARD J.
Le syndrome de Stevens-Johnson chez l'enfant
France Médicale, 1959, 8, 379-385
- 33 - BROcq L.
Schéma des éruptions bulleuses. Le pemphigus subaigu malin à bulles extensives et faits annexes
Ann. Derm. Syph., 1919, 7, 449
- 34 - BROcq L., GOUGEROT H., DEJAUX et RABEAU
Pemphigus subaigu et malin à bulles extensives
Bull. Soc. Derm. Syph., 1921, 28, 2-8
- 35 - BUREAU Y. et BARRIERE H.
Les difficultés du diagnostic des dermatoses bulleuses suraiguës
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68, 593-600

- 36 - BUREAU Y., BARRIERE H. et CARPENTIER G.
La nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell) ; est-elle due à une allergie médicamenteuse ?
Rev. Fr. d'All., 1961, 1, 183-184
- 37 - BUREAU Y., BARRIERE H., LITOUX P., BUREAU Mme B et ALBERT M.
Syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1966, 73, 83-86
- 38 - BUSH R. T., PARK R. G., WESTON H. J.
Toxic Epidermal Necrolysis : a report of four cases
New Zeal. Med. J., 1967, 62, 95-97
- 39 - CALAS E., MARCORELLES J. P. et BERLIAWSKI
Syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 133
- 40 - CALAS E., MARCORELLES J. P. et BERLIAWSKI I.
Un cas de syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 210-211
- 41 - CALDWELL I. W., MONTGOMERY P. R. and PEACHEY R. D. G.
Toxic Epidermal Necrolysis and malignant lymphoma
Brit. J. Derm., 1967, 79, 287-299
- 42 - CAMPOS E. C. e SCHAFRANSKI A.
Síndrome de Lyell. A proposito de dois casos observados no Estado do Rio
Ann. Brasil. Dermat., 1966, 41, 165-180
- 43 - CAMPOS E. C. e SCHAFRANSKI A.
Necrolise epidermica toxica (síndrome de Lyell)
Rev. A. M. R. I. G. S., 1967, 12, 27-33
- 44 - CAMPOS E. C. e SCHAFRANSKI A.
Necrolise epidermica toxica (síndrome de Lyell). Observação de 3 casos curados com sequellas mucosas conjuntivas e genitais
Rev. A. M. R. I. G. S., 1968, 13, 37-44
- 45 - CAMPOS E. C.
Necrolise epidermica toxica
Ann. Brasil. Derm. 1968, 43, 23-39
- 46 - CANUBI A. et TACCONE F.
La síndrome di Lyell (contributo casistico)
Clin. Pédiat. (Bologna), 1955, 47, 540-565
- 47 - CARPENTIER E.
Un cas de syndrome de Lyell
Arch. Belg. Derm. Syph., 1966, 21, 363-365
- 48 - CARTON Fx.
Vaste décollement bulleux, transitoire chez un enfant
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 226

- 49 - CATTO J. V. F.
Toxic Epidermal Necrolysis in a child
Brit. Med. J., 1959, 2, 544-545
- 50 - CHAPUIS J. L.
Nécrose épidermique toxique (Lyell) ? Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse (DEBRE) ?
Gaz. Méd. Fr., 1965, 72, 279-288
- 51 - CHASSAGNE P. et DEVAUX J. P.
Un accident grave de la chimiothérapie et notamment de la sulfamidothérapie à action prolongée : la nécrolyse épidermique aiguë
Thérapie, 1966, 21, 233-243
- 52 - CONSTANTINO Jr E., MOSGRUG R. and FLOYD F.
Toxic Epidermal Necrolysis. Two cases in children with review of the American Literature
Amer. J. Dis. Child., 1964, 108, 201-204
- 53 - CORRICIATI L. e FRIGGERI L.
Epidermolisi necrosante acuta da allergia penicillinica (sindrome di Lyell)
Minerva Dermat., 1962, 37, 150-152
- 54 - CZARNECKI L., CZUBAK E.
Toxic Epidermal Necrolysis (Zespół Lyella) po szczepieniu przeciw ospie
Pol. Tyg. Lek., 1970, 25, 982-983
- 55 - DANIOU F.
Syndrome de Lyell. A propos d'une observation
Thèse Méd., Caen, 1970
- 56 - DEBRE R., LAMY M., LAMOTTE M.
Un cas d'érythrodermie avec épidermolyse chez un enfant de 12 ans
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1939, 37, 231-238
- 57 - DEBRE R., LAMY M., LAMOTTE M.
Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse
Presse Méd., 1963, 71, 509-512
- 58 - DEGOS R.
Epidermolyse nécrosante suraiguë
Dermatologie, Flammarion Ed., Paris
- 59 - DEGOS R., GARNIER G. et LAFAIX G.
Syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 430-432
- 60 - DEGOS R., GARNIER G., MALLARME J., ASSIPOWSKI B.
Leucémie lymphomonocytaire suraiguë. Forme bulleuse et clivage épidermique généralisé
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1953, 60, 419-420
- 61 - DELACRETAZ J.
Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) chez une jeune fille de 11 ans
Arch. Belg. Derm. Syph., 1962, 18, 98-101

- 62 - DELACRETAZ J.
Syndrome de Lyell
Gaz. Hop., 1963, 135, 440
- 63 - DELACRETAZ J. et CHRISTELER A.
La nécrose épidermique toxique (syndrome de Lyell)
Rev. Med. Suisse Rom., 1963, 83, 477-484
- 64 - DUBOIS O. et MAYOLLE P. H.
La maladie de Lyell. A propos de deux observations
Pédiatrie, 1966, 21, 483-484
- 65 - DUGOIS P., MAZARE Y. et GAGNAIRE J.
Purpura et syndrome de Lyell par un sulfamide retard
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68, 263-264
- 66 - DUGOIS P., BEAUDOING A. et GAGNAIRE J.
Un nouveau cas de syndrome de Lyell, chez un enfant
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68, 734-735
- 67 - DUGOIS P., MARTIN-NOEL P. et AMBLARD P.
Syndrome de Lyell consécutif à l'administration de ristocétine
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1966, 73, 333-334
- 68 - DUPERRAT B., NOURY J. Y. et PRINGUET R.
Nécrose épidermique diffuse et mortelle type Lyell. Test de Shelley positif à la furadoïne et au glucidoral
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1967, 74, 423-424
- 69 - DURAND C. H., GAULTIER P., PIGNEY J. P., VERHAEGE M. P.
Le syndrome de Lyell : présentation d'une observation
Gaz. Méd. Fr., 1969, 76, 305-308
- 70 - DUVERNE J., VOLLE H., MOUNIER R., Mme LACROIX
Syndrome de Lyell polymorphe chez un cardiaque sous traitement polymédicamenteux
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1963, 70, 935-937
- 71 - ESPIRITO SANTO J. e POLARES BAPTISTA A.
Toxiderma bolhosa generalizada (Necrolyse epidermica toxica)
Trab. Soc. Post. Derm. Ven., 1960, 18, 227-231
- 72 - ESTRADA F. e HEERRERA E.
Necrolysis epidermica toxica (Lyell)
Dermat. Venezolana, 1966, 5, 37-49
- 73 - EVANS C.
Toxic epidermal necrolysis
Brit. Med. J., 1959, 2, 827
- 74 - FIESSINGER N. et RENDU R.
Sur un syndrome caractérisé par l'inflammation simultanée de toutes les muqueuses externes, existant avec une éruption vésiculeuse des quatre membres, non douloureuse et non récidivante
Paris Méd., 1917, 23, 54-58

- 75 - FIESSINGER N., WOLF M. et THEVENARD A.
Epidermose érosive pluriorificielle
Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1923, 47, 446-447
- 76 - FONTAN, SOURREIL, BATTIN, FRUCHARD, SANDLER, IZQUIEDO
Le syndrome de Lyell : facteurs déclenchants
J. Méd. Bordeaux, 1963, 140, 1272
- 77 - FOSSEY F., TESTARD R., PETIT N., SABBAAH A., DELAITRE R.
Mise en évidence de la responsabilité d'un sulfamide retard par le test de transformation lymphoblastique
La Méd. Inf., 1972, 79, 431-439
- 78 - FRAGA S., FIGUEIREDO P. e AZAMBRYA R.
Necrolise epidermica toxica
Ann. Bras. Derm., 1965, 40, 103-104
- 79 - FRAIN-BELL W., and KOBLENZER P. J.
Two cases of toxic epidermal necrolysis
Proc. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 1029-1031
- 80 - FRAIN-BELL W. and KOBLENZER P. J.
Toxic epidermal necrolysis. The scalded skin syndrome
J. Pediat., 1961, 58, 722-728
- 81 - FREEDBERG I. M. and BERG R. B.
Toxic epidermal necrolysis
New Engl. J. Med., 1964, 271, 617
- 82 - FRENK E., MARCOLI C.
Les dermatoses d'origine toxique
Rev. Méd. Suisse Rom., 1963, 83, 496-505
- 83 - FRIEDMANN E., et PATHE G.
Le syndrome de Stevens-Johnson n'est qu'une forme grave de l'érythème polymorphe
Ann. Derm. Syph., 1953, 80, 132-150
- 84 - GAGLIARDI B. e RICCIARDIELLO H. S.
Considerazioni su di un caso de necrolisi epidermica tossica o sindrome de Lyell
Minerva Med., 1964, 55, 1616-1621
- 85 - GARNIER G.
Syndrome de Lyell
Presse Méd., 1962, 70, 1437-1440
- 86 - GARNIER G.
A propos du syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 211-214
- 87 - GARNIER G.
Syndrome de Lyell
Gaz. Méd. Fr., (Dermatologie), 1963, 70, 2184-2188

- 88 - GILL D.
A case of toxic epidermal necrolysis
Brit. J. Derm., 1958, 70, 302-303
- 89 - GRACIANSKY P. de
La dermatologie
Presse Un. Fr., 1969, n° 1152
- 90 - GRACIANSKY P. de
Atlas de Dermatologie
Maloine Ed., Paris, 1964
- 91 - GRIMMER H.
Toxische epidermale nekrolyse (Lyell)
Z. Hant. Geschlechtskr., 1960, 28, 9-12
- 92 - GRIVEAUD F. et ACHARD J.
Deux syndromes bulleux à type de pemphigus aigu fébrile
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1946, 53, 363
- 93 - GRIVEAUD F. et ACHARD J.
Syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68, 600-608
- 94 - GROSSHANS E. et ALT J.
Syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1964, 71, 630-631
- 95 - GROVER R. W.
Toxic epidermal necrolysis
New York J. Med., 1962, 62, 869-873
- 96 - HADIDA E., SAYAG J., COULLER L. et STURM M.
Syndrome de Lyell. Evolution mortelle
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1966, 73, 414-415
- 97 - HANNEMANN R. E.
Toxic epidermal necrolysis : report of two cases
J. Indiana Med. Ass., 1964, 57, 1139-1142
- 98 - HARAZTI A. et GEZA U.
Meristin tablette öltal invaltott halalos Lyell-syndroma
Dru. Hetil. 1966, 107, 2133-2135
- 99 - HAVEN E. et VANDEAK R.
A propos de 3 cas de dermatose bulleuse aiguë et grave
Arch. Belges Derm. Syph., 1959, 15, 317-320
- 100 - HEE P., KOLOPP et DUSAPIN
Toxidermie bulleuse simulant un syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 372-373
- 101 - HELL WUT und WILBAVER G.
Toxische epidermale nekrolysis (Lyell)
Wien. Klin. Wschr., 1964, 76, 305-313

- 102 - HOF S. W.
Multiple keloïde nach toxic epidermal necrolysis (Lyell)
Derm. Wschr., 1962, 152, 121-128
- 103 - HOLZEL A. und JACOBS L. T.
Toxische epidermal nekrolysis. Das Verbrühnunger syndrom
Schweiz. Med. Wschr., 1966, 96, 427-431
- 104 - HURIEZ C., DESMONS F., AGACHE P., BOMBART-THOREUX
"Toxic epidermal necrolysis" de Lyell
Rev. Fr. d'All., 1961, 1, 182-183
- 105 - HURIEZ C., DESMONS F., AGACHE P., et BOMBART M. Mme
Guérison par antibio-corticothérapie d'un syndrome de Lyell observé au cours d'une néphrose lipoïdique
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1963, 70, 546-551
- 106 - IAMS A. M.
Fatal exfoliative dermatitis following injection of triple antigen and solk vaccine
Am. J. Dis. Child., 1960, 10, 282-285
- 107 - INGRAM J. T., in discussion FRAIN-BELL W. and KOBLENZER P.
Two cases of toxic epidermal necrolysis
Proc. Roy. Soc. Med., 1959, 52, 1029-1031
- 108 - JADASSOHN W. et PAILLARD R.
Exanthème à la mésantoïne
Dermatologica, 1953, 106, 228
- 109 - JADASSOHN W. et PAILLARD R.
Casus pro diagnosi ? Pemphigus aigu ?
Dermatologica, 1952, 104, 329-330
- 110 - JAEGER H.
Eruption mortelle due aux sels d'or, érythémato-bulleuse pemphigoïde à marche rapide
Dermatologica, 1951, 103, 250-282
- 111 - JAEGER H. et DELACRETAZ J.
Eruption médicamenteuse grave à l'actinomycine. Erythrodermie pemphigoïde
Dermatologica, 1955, 110, 53
- 112 - JARKOWSKI T. L. and MARTIMER E. E.
Fatal reaction to sulfadimathoxine (MADRIBON) a case showing toxic epidermal necrolysis and leukopenia
- 113 - JEFFERSON J.
Lyell's toxic epidermal necrolysis : a staphylococcal aetiology ?
Brit. Med. J., 1967, 2, 802-804
- 114 - KAPLAN M., STRAUSS P., GRUMBACH R., NEDEY R. et VALLETEAU DE MONLIAC M.
A propos d'un cas d'érythème bulleux avec épidermolyse extensive chez une fillette (syndrome de Lyell)
Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiat.), 1965, 41, 2565-2573

- 115 - KINESSE E.
Ein Beitrag zum Lyell
Klin. Mbl. Augenheilk., 1966, 149, 534-539
- 116 - KNEZEVIC S., HIRTZLER R.
Allergischer syndrom mit Tödlichen ausgang als folge von Legapyrin thera-
pie
Acta Allerg., 1955, 9, 59-69
- 117 - KOBLENZER P. J.
Acute Epidermal Necrolysis (Ritter von Rittersheim - Lyell) : a clinico-
pathologic study
Arch. Derm., 1967, 95, 608-617
- 118 - KORTING G. W. et HOLZMAN H.
Universelle epidermolysis acuta toxica
Arch. Klin. Exper. Derm., 1960, 210, 1-13
- 119 - LADA-JAGAS R., KOLA-CZKOWSKI B.
Przypadek toksycznego oddzielania sie martwiczego naskorda po leczeniu
retasulfina
Pol. Tyg. Lek., 1965, 20, 65-67
- 120 - LAMY M.
Toxic epidermal necrolysis
The Lancet, 1969, 1, 985
- 121 - LAMY M. et LAMOTTE M.
Trois cas de toxidermie observés chez des enfants (Erythrodermie bul-
leuse suivie d'épidermolyse et de pigmentation)
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 1954, 910, 328-344
- 122 - LAMY P., BEURCY J., ANTHOINE D., VADOT J., JACQUIN B. et BERTHEAU J. M.
Le syndrome de Lyell (à propos d'une nouvelle observation)
Ann. Med. Nancy, 1964, 3, 54-60
- 123 - LANCELOTTI M.
Sindrome di Lyell in ustionato
Min. Derm., 1965, 40, 440-443
- 124 - LANDES E. und DATHE I.
Ein Beitrag zum Lyell-syndrome (toxic epidermal necrolysis)
Dermat. Woch., 1964, 149, 273-277
- 125 - LANG R. and WALKER J.
An unusual bullous eruption
S. African Med. J., 1956, 30, 97-98
- 126 - LANG R. and WALKER J.
Toxic epidermal necrolysis, a report of four cases
S. African Med. J., 1957, 31, 713-716
- 127 - LAUGIER P., GISSELBRECHT H., RISSOLD J. P. et PAGEAULT G.
Syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1964, 71, 38-39

- 128 - LEBIODA J., LIJOWSKA M., SMIGIA A. et WINIARSKI J.
"Toxic epidermal necrolysis"
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1964, 71, 71-73
- 129 - LE COULANT P., TEXIER L., GENIAUX M., TAMISIER J. M., GAUTHIER O.,
DUCOMBS G. et DUMAS J.
*"Le syndrome de Lyell : une maladie iatrogène sévère" (A propos de
11 observations)*
Bord. Méd., 1971, 4, 685-706
- 130 - LEWIS M. B.
*Toxic epidermal necrolysis. 13ème congrès international de dermatologie
Munich, mai-juin 1967*
Springer ed., 1968, 2, 1297-1298
- 131 - LYELL A.
*Toxic epidermal necrolysis : an eruption resembling scalding of the
skin*
Brit. J. Derm., 1956, 68, 355-361
- 132 - LYELL A.
*The aetiology of toxic epidermal necrolysis. 13ème congrès interna-
tional de dermatologie, Munich, mai-juin 1967*
Springer ed., 1968, 2, 1346-1347
- 133 - LYELL A.
Toxic epidermal necrolysis
The Lancet, 1960, 1, 1155
- 134 - LYELL A.
A review of toxic epidermal necrolysis in Britain
Brit. J. Derm., 1967, 79, 662-671
- 135 - LYELL A., DICK H. M., ALEXANDER J. O'D.
Outbreak of toxic epidermal necrolysis associated with staphylococci
The Lancet, 1969, 1, 787-790
- 136 - MANGANOTTI G. e SILVESTRI V.
Contributo allo studio della sindrome di Lyell
Arch. Ital. Derm., 1960, 32, 192-255
- 137 - MARINI G.
Sindrome di Lyell. Contributo clinico
Clin. Pediat. (Bologna), 1963, 45, 167-181
- 138 - MARTIN R. et HASCOET J.
Sur un cas de manifestations du "toxic epidermal necrolysis"
Rev. Lyon. Méd., 1963, 12, 185-192
- 139 - MAS J.
A propos d'un cas de maladie de Lyell
Thèse Méd., Bordeaux, 1962, n° 79

- 140 - MASSE R.
Aspect médico-légal du syndrome de Lyell
Méd. Lég. Domm. Crop. (Paris), 1968, 1, 184-185
- 141 - MASSE R. et HASCOET J.
Sur un cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse
Ouest Méd., 1963, 16, 482
- 142 - MATHE P., AUBERT L., LABOUCHE F., KERMOGANT Y., LE GALL F. et WILKS O.
Syndrome de Lyell. Etiologie médicamenteuse : rôle probable du chloramphénicol
J. Méd. Bordeaux, 1965, 142, 1367-1376
- 143 - MAUPETIT J., MALLEVILLE J. et MAS J.
Maladie de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 100-101
- 144 - MEIREN L., CARPENT B., POTVIEGE P. et AUWERA A. Y.
A propos d'une forme lethale de la maladie de Stevens-Johnson (maladie de Lyell ?)
Arch. Belges Derm. Syph., 1961, 17, 331-337
- 145 - MELISH M. E.
Lyell's syndrom due to staphylococcal infection
J. A. M. A., 1970, 214, 987-988
- 146 - MICHON P., LARCAN A. et HURIEZ C.
Toxidermie bulleuse mortelle semblant due à l'emploi d'un nouveau sulfamide
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68, 656-659
- 147 - MONTAGNANI A. e ARGENZIANO G.
La sindrome di Lyell
Dermatologica (Napoli), 1963, 14, 257-290
- 148 - MONTASTIER R.
A propos d'un cas de nécrolyse ectodermique bulleuse (syndrome de Lyell) et recherches sur son étiologie virale
Thèse Méd., Paris, 1964
- 149 - MOULARD J. C., CALAS E., LAFFARGUE P., et GASCARD E.
Syndrome de Lyell : nécrose épidermique toxique
Mars Méd., 1971, 108, 578-582
- 150 - MURPHY E. S., MIRELES M.
Shock, liver necrosis and death after penecillin injection
Arch. Path. (Chicago), 1962, 37, 382-386
- 151 - NEGRO R. C., GENTILE-RAMOS I., VIGNALE R. et BRUMBUTLER J. L.
Necrolisis epidermica toxica
Arch. Pediat. Urug., 1963, 34, 148-156
- 152 - NISHIMOTO K. and TAKESHITA K.
An autopsy case of toxic Epidermal Necrolysis (Lyell)
Derm. Urol. (Fukuoka), 1966, 28, 33-38

- 153 - OSWALD F. H.
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell)
Nederl. T. Geneesk., 1963, 107, 999-1002
- 154 - OVERTON J.
Toxic epidermal necrolysis following phenylbutazone therapy
Brit. J. Derm., 1962, 74, 100-102
- 155 - PAGES F. et BOTREL M.
Erythème polymorphe grave (syndrome de Stevens-Johnson) avec pneumopathie
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1956, 63, 413-416
- 156 - PIRAME Y., ROUAULT P.
Un cas d'épidermolyse nécrosante suraiguë chez une jeune africaine
Méd. Trop. (Marseille), 1963, 23, 254-257
- 157 - PORRA Mme M
A propos d'un cas de syndrome de Lyell
Thèse Méd., Clermont-Ferrand, 1964, n° 31
- 158 - PUISSANT A., CHERIF-CHEIK J. L., ASTKEN G. et LAINE J. Y.
Syndrome de Lyell ou nécrose épidermique aiguë
La Rev. Méd., 1969, 9, 303-317
- 159 - RAJCANI J.
Histopathologische zmeni pri toxiekej epidermalnej nekrolyze
Bratisl. Lek. Listy, 1966, 46, 357-363
- 160 - RALLISON M. L., O'BRIEN R. et GOOD R. A.
Severe reactions to long acting sulfamide. Erythema multiforma exsudativum and lupus erythematosus following administration of sulfametoxy pyridazine and sulfadimethoxine
Pediat., 1961, 28, 908-917
- 161 - REBENOK Zha.
Sindrom Laila v gruppe puryrchatykh ermatozov (po povodu stat'i K. M. LOBANA i E. V. RYZHKOVA "K roprosui o puzyrchatykh dermatozakh")
Sovet. Med., 1967, 30, 118-121
- 162 - REICHENBERGER M.
L. E. Blutzellphänomene bei Borbus Lyell
Der Hautarzt, 1965, 16, 318-320
- 163 - RENAUD J.
Le syndrome de Lyell (à propos de 7 observations)
Thèse Méd., Nancy, 1963
- 164 - REY M., CAMAIN R., DIOP MAR I.
Epidermolyse nécrosante aiguë (à propos de 3 cas)
Bull. Soc. Méd. Afr. N. de langue Fr., 1966, 11, 251-254
- 165 - RIMBAUD P., MEYNADIER J.
Erythème polymorphe. Syndrome de Lyell
E. M. C., Dermatologie 12 450, A 10, 1-8, éd. 1971

- 166 - RIMBAUD P., MEYNADIER J.
Le syndrome de Lyell
J. Méd. Montpellier, 1969, 4, 125-131
- 167 - RITTER VON RITTERSHEIM G.
Die exfoliative dermatitis jüngere säuglinge
Centralzeit Zinderheilk, 1978, 2, 3-23
- 168 - ROBINEAU M., BISSON M., LE PARCO J. C.
Syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson. A propos de 4 cas
Lyon Méd., 1971, 225 suppl., 113-119
- 169 - ROCHA G. L., MIRANDA D. C. e MESQUITA J. J.
Necrolise epidermica toxica
Ann. Brasil. Derm., 1966, 41, 27-36
- 170 - ROCKL H. und SPANN W.
Epidermolysis acuta toxica : Lyell
Der Hautarzt, 1963, 14, 536-540
- 171 - ROLLIER R. et BOCCARA H.
Nécro-épidermolyse bulleuse toxique dite "maladie de Lyell". Aspects histologiques
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1964, 71, 321-324
- 172 - ROOK A.
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell)
Arch. Belges Derm. Syph., 1957, 13, 391-398
- 173 - ROUSSELOT R. et LABRAM C.
Syndrome de Lyell. Guérison par antibio-corticothérapie
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1964, 71, 321-324
- 174 - ROWELL N. R. and THOMPSON H.
Toxic Epidermal Necrolysis in a patient with pulmonary pergillosis
Brit. J. Derm., 1961, 73, 278-282
- 175 - RUSKIN D. B.
Fulminating dermatitis bullosa medicamentosa due to "mesantoïn"
J. A. M. A., 1948, 137, 1031-1035
- 176 - SAINT-ANDRE P., BIOT J., VAN HOVE R. et SIGNORET
Syndrome de Lyell. Guérison avec persistance de vastes macules pigmentées sur tout le corps redevenant érythémateuses après absorption d'optalidon
Bull., Soc. Fr. Derm. Syph., 1966, 73, 537
- 177 - SALVIOLI Jr G. P.
Considerazioni clinico-pathologiche e terapeutiche su un caso di sindrome di Lyell portando a guarigione
Pediat., (Bologna), 1962, 44, 958-969
- 178 - SAMUELS M. J., M. B., Ch. B.
Toxic Epidermal Necrolysis : a report of 42 cases
Brit. J. Derm., 1967, 79, 672-677

- 179 - SANKALE M., PRIVAT Y. et FRAMENT V.
Syndrôme de Lyell (A propos d'un nouveau cas Dakarois)
Bull. Soc. Med. Afr. N. de langue Fr., 1968, 13, 504-508
- 180 - SARRAUX H., CHIGOT P. L., CHASSAGNE P. et DEVAUX J. P.
Manifestations oculaires au cours du syndrome de Lyell. A propos de trois cas survenus après emploi de sulfamides
Bull. Soc. Ophtal. Fr., 1959, 118, 265-278
- 181 - SCHAULOW L., PRODANOW A. und DRAGIEW M.
Toxic epidermal necrolysis (Lyell) Bericht über einen Fall mit tödlichen Ausgang
Derm. Wochenschrift, 1962, 54, 491-497
- 182 - SCHREIBER G.
Le syndrome de Lyell, nécrolyse épidermique toxique
Presse Méd., 1963, 71, 724
- 183 - SIMERAY A.
Syndrôme de Lyell après pénicillinothérapie ; existence d'une sensibilisation antérieure à la pénicilline
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1964, 71, 606-608
- 184 - SIMERAY A. et FLATTOT
Nouveau cas de syndrome de Lyell par sulfamethoxypyridazine (sultirène)
Lyon Méd., 1962, 43, 794-797
- 185 - SIMONI R.
Un caso de sindrome de Lyell
Cronache dell I. D. I., 1963, 6, 464-468
- 186 - SOLTERMANN W.
Toxic epidermal necrolysis (Lyell) Neues Syndrom oder besonders schwere verlaufsform einer Allergodermie ?
Dermatologica, 1959, 118, 265-278
- 187 - SPIRITO L.
Effetto citotossico del siero di pazienti affetti da epidermolisi bollosa tossica (sindrome di Lyell)
Min. Pediat., 1969, 21, 402-407
- 188 - STENVENS A. M. et JOHNSON F. C.
A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia ; report of two cases in children
Amer. J. Dis. Child., 1962, 24, 256
- 189 - TEMINE P., PRIVAT Y. et POIRIER J.
Syndrôme de Lyell. Rôle de la phénolphtaléine
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1966, 73, 305-306
- 190 - THIVOLET J.
Anticorps anti-épiderme dans les dermatoses bulleuses. Documents cliniques et expérimentaux
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1967, 74, 300-304

- 191 - THOREL F.
Eruption pemphigoïde rapidement mortelle. Intolérance médicamenteuse possible ?
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1961, 68, 78-83
- 192 - TONI Jr E.
La sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica) e suoi rapporti con la sindrome pluriorifiziale de Stevens-Johnson
Minerva Ped., 1962, 14, 1202-1208
- 193 - TORRES MARTY L., PINOL AGUADE J. e FERRER PI S.
Sindrome de Lyell (Necrolisis epidermica toxica)
Arch. Pediat. (Barcelona), 1964, 14, 533-542
- 194 - TYSON R. G., USHINSKY S. C. and KISILEVSKY R.
Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome. Its association in two cases with pathogenic staphylococci and its similarity in infancy to Ritter's disease
Am. J. Dis. Child., 1966, 111, 386-397
- 195 - VANKOS J. und BORZA L.
Über die sogenannte "toxic epidermal necrolysis Lyell"
Z. Haut. Geschelechtskr., 1962, "3", 180-190
- 196 - VANNUCHI C.
Su la necrolisi epidermica tossica. Sindrome di Lyell
Clin. Pediat. (Bologna), 1965, 47, 470-488
- 197 - VECCHI C. e BIHI R.
La sindrome di Lyell
Rev. Clin. Pediat., 1966, 77, 19-27
- 198 - VERDAGUER S., GARNUNG H., LARRIBET P.
Ectodermose pluriorificielle (syndrome de Stevens-Johnson). Erythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell) et A. P. C. virus
J. Med. Bordeaux, 1954, 141, 395-404
- 199 - VILANOVA X., PINOL J., AGUADE J.
Pemphigus aigu fébrile
Ann. Derm. Syph., 1953, 80, 574-596
- 200 - VISSIAN L., MARTIN J., VAILLAUD J. C.
Syndrome de Lyell observé au cours d'un traitement immuno-suppresseur
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1968, 75, 570-572
- 201 - WALKER J.
Toxic Epidermal Necrolysis
Brit. Med. J., 1959, 2, 1094
- 202 - WASSMUTH M. P.
Akute Epidermolysis Combustiformis
Der Hantrzt, 1961, 12, 179-181

- 203 - WORINGER F., FOUSSEREAU J. et LEVY J. F.
Syndrome de Lyell
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1962, 69, 373-374
- 204 - YANG K. L., CHANG Y. Y., TUNG S. H., YUAN C. C.
Bullous epidermolytic and atrophic type of dermatitis medicamentosa.
Report of four acute cases
Clin. Med. J., 1962, 81, 440-446
- 205 - ZAK F. G., FELLNER N. J. and GELLER A. J.
Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell). The scalded skin syndrome
Amer. J. Med., 1964, 37, 140-146
-
-

T A B L E D E S M A T I E R E S

PLAN GENERAL.....	1
INTRODUCTION.....	2
HISTORIQUE.....	3
OBSERVATIONS PERSONNELLES.....	6
DISCUSSION.....	13
1- <i>SIGNES CLINIQUES</i>	13
2- <i>SIGNES BIOLOGIQUES</i>	15
3- <i>HISTOLOGIE</i>	16
4- <i>DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ET NOSOLOGIE</i>	18
5- <i>ETIOPATHOGENIE</i>	22
6- <i>THERAPEUTIQUE</i>	27
CONCLUSIONS.....	29
BIBLIOGRAPHIE.....	30

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condiscíples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

